

3/5/1

DIALOG(R) File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat
(c) 2001 EPO. All rts. reserv.

7893214

Basic Patent (No,Kind,Date): ~~CN 86101512 A~~ 880113 <No. of Patents: 002>

PATENT FAMILY:

CHINA (CN)

Patent (No,Kind,Date): CN 86101512 A 880113
SYNTHETIZING TECHNOLOGY OF VIT. B6 INTERMEDIATE

4-METHYL-5-ALKOXY-OXAZOLE (English)

Patent Assignee: SHANGHAI MEDICAL INDUSTRY INST (CN)

Author (Inventor): HOUYUAN ZHOU (CN)

Priority (No,Kind,Date): CN 86101512 A 860707

Applic (No,Kind,Date): CN 86101512 A 860707

IPC: * C07D-263/32

CA Abstract No: ; 110(13)114822Q

Derwent WPI Acc No: ; C 89-047128

Language of Document: Chinese

Patent (No,Kind,Date): CN 1003515 B 890308
SYNTHETIZING TECHNOLOGY OF VIT. B6 INTERMEDIATE

4-METHYL-5-ALKOXY-OXAZOLE (English)

Patent Assignee: SHANGHAI MEDICAL INDUSTRY INST (CN)

Author (Inventor): HOUYUAN ZHOU (CN)

Priority (No,Kind,Date): CN 86101512 A 860707

Applic (No,Kind,Date): CN 86101512 A 860707

IPC: * C07D-263/42

CA Abstract No: * 110(13)114822Q

Derwent WPI Acc No: * C 89-047128

Language of Document: Chinese

(19) 中华人民共和国专利局

(51) Int. Cl.⁴

C07D263/32



(12) 发明专利申请公开说明书

(11) CN 86 1 01512 A

CN 86 1 01512 A

(43) 公开日 1988 年 1 月 13 日

(21) 申请号 86 1 01512

(22) 申请日 86.7.7

(71) 申请人 国家医药管理局上海医药工业研究院

地址 上海市北京西路 1320 号

(72) 发明人 周后元

(74) 专利代理机构 上海市专利律师事务所
代理人 黄胜炎

Received & Processed
SCIENTIFIC LIBRARY
RECEIPTS & RECORDS

JUN 10 1988

PAT. & T.M. OFFICE

(54) 发明名称 维生素 B₆ 中间体 4-甲基-5-烷氧基
嘧啶的合成工艺

(57) 摘要

本发明属维生素 B₆ 中间体 4-甲基-5-烷氧基嘧啶的制备工艺。本发明用 α -氨基丙酸-草酸同步酯化制备的 N-烷氧草酸- α -氨基丙酸酯在三氯氧磷-脂肪叔胺-芳烃环合剂系统中失水环合成 4-甲基-5-烷氧基-2-嘧啶酸酯, 后者经碱水解, 酸化, 脱羧三步一锅合成 4-甲基-5-烷氧基嘧啶。本工艺收率高, 成本低, 对生产设备无苛刻要求, 宜于工业化生产。

881A00095/20_7

01/11/88 号

权 利 要 求 书

1. 一种维生素 B₆ 中间体 4-甲基-5-烷氧基噁唑的制备工艺, 其特征是以 α -氨基丙酸-草酸同步酯化制备的 N-烷氧草酰- α -氨基丙酸酯 (I), 在三氯氧磷-脂肪叔胺-芳烃环合剂系统中环合成 4-甲基-5-烷氧基-2-噁唑酸酯 (II), 经水解、酸化、脱羧三步一锅合成 4-甲基-5-烷氧基噁唑。

2. 按权利要求 1 所述的维生素 B₆ 中间体 4-甲基-5-烷氧基噁唑的制备工艺, 其特征是 α -氨基丙酸、草酸在盐酸和共沸剂存在的情况下于同一反应器内进行共沸精馏脱水酯化, 所用去酸剂为碳酸金属碱。

3. 按权利要求 1 所述的维生素 B₆ 中间体 4-甲基-5-烷氧基噁唑的制备工艺, 其特征是 4-甲基-5-烷氧基-2-噁唑酸酯的制备不论化合物 I 的两个 R 基因相同或不相同, 均可由三氯氧磷-脂肪叔胺-芳烃组成的环合剂系统作用制得。化合物 I (包括两个 R 不相同的化合物): 三氯氧磷: 脂肪叔胺: 芳烃的摩尔比为: 1: 1~1.5; 3~4; 6~12, 反应温度为 50~100℃, 反应时间为 5~20 小时。

4. 按权利要求 1 所述的维生素 B₆ 中间体 4-甲基-5-烷氧基噁唑的制备工艺, 其特征是不论化合物 II 的两个 R 基因相同或不同, 其碱水解、酸化、脱羧三步合并于同一反应器内完成。酸化的终点 PH 值为 2.1~2.7, 脱羧温度在 65℃ 以下, 碱化脱羧后反应液 PH 值为 8~10。

维生素 B₆ 中间体 4—甲基—5—烷氧基噁唑的合成工艺

本发明是关于药物中间体的合成工艺，特别是一种维生素 B₆ 合成必需的关键中间体 4—甲基—5—烷氧基噁唑的制备工艺。

维生素 B₆ 噁唑合成法起于 60 年代初 (M e r c h 公司 美国专利 3 2 2 7 7 2 1)，是以 α —氨基丙酸为起始原料合成的 N—甲酰基— α —氨基丙酸酯在五氧化二磷—氯仿作用下，合成其关键中间体 4—甲基—5—烷氧基噁唑，反应过程中的物料往往结成硬块，工艺操作困难。日本味之素公司 (英国专利 1 1 9 5 8 5 4) 为克服上述困难，以自 α —氨基丙酸合成的 N—烷氧草酰基— α —氨基丙酸酯经光气—脂肪叔胺—氯仿环合剂系统作用，制备的 4—甲基—5—烷氧基—2—噁唑酸酯水解、酸化，分离出相应的 4—甲基—5—烷氧基—2—噁唑酸干燥后脱羧，制得上述关键中间体 4—甲基—5—烷氧基噁唑。此法虽然避免了五氧化二磷—氯仿作为环合剂的缺陷，但环合反应不完全，且光气的运输，工艺操作给自身并不生产光气的厂家带来一系列需要解决的安全操作问题。

针对以上情况，我们寻求五氧化二磷—氯仿和光气—脂肪叔胺—氯仿以外的具有工业生产实用价值的环合剂系统，以制备维生素 B₆ 的关键中间体 4—甲基—5—烷氧基噁唑，特别是 4—甲基—5—乙氧基噁唑。

本发明采用 α —氨基丙酸与草酸同步酯化所得到的 N—烷氧草酰— α —氨基丙酸酯，在新的环合剂系统中，失水环合成 4—甲基—5—烷氧基—2—噁唑酸酯，再经过水解，酸化，脱羧三步—锅

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3\text{CHCOOH} \\
 | \\
 \text{NH}_2 \\
 \\
 \text{COOH} \\
 | \\
 \text{COOH}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{RO-恒沸剂-盐酸}}
 \left[
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_3\text{CHCOOR} \\
 | \\
 \text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \\
 \\
 \text{COOR} \\
 | \\
 \text{COOR}
 \end{array}
 \right]
 \xrightarrow{\text{去酸剂}}
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_3\text{CHCOOR} \\
 | \\
 \text{NHCOR}
 \end{array}
 \quad (\text{I})$$

$$\xrightarrow{\text{POCl}_3\text{脂肪叔胺-芳烃}}
 \begin{array}{c}
 \text{RO} \\
 | \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{COOR}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{MOH}}
 \left[
 \begin{array}{c}
 \text{RO} \\
 | \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{COOM}
 \end{array}
 \right]
 \quad (\text{II})$$

$$\xrightarrow{\text{H}^+}
 \left[
 \begin{array}{c}
 \text{RO} \\
 | \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{COOH}
 \end{array}
 \right]
 \xrightarrow{\text{加热}}
 \begin{array}{c}
 \text{RO} \\
 | \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \quad \text{O} \\
 \diagdown \quad \diagup
 \end{array}
 \quad (\text{III})$$

$$\quad (\text{IV}) \quad \quad \quad (\text{V})$$

d 系化合物: $R = n-C_4H_9 (d_1); i-C_4H_9 (d_2)$

自 α -氨基丙酸制备化合物 I，一般多采用氯化氢的饱和醇溶液进行酯化，所得 α -氨基丙酸酯盐酸盐在有机碱存在下与过量草酸二烷基酯作用制得。本发明采用对生产更为有利的方法，将 α -氨基丙酸、草酸于同一反应器内进行同步酯化，在制备化合物 I a 时，

则以含氯化氢的甲醇溶液反复进行酯化；而在制备化合物 I b、I c₁、I c₂ 时，则以盐酸作为酯化催化剂，用醇—恒沸剂—水三元恒沸精馏的方式带出反应系统中的水和酯化过程生成的水，使酯化反应逐渐趋于完成；而在制备化合物 I d₁、I d₂ 时，可不为加恒沸剂，利用丁醇或异丁醇与水形成恒沸物的特性，带出反应系统中的水，实现恒沸精馏同步酯化。酯化反应完成后，于酯化液中加入适量的相应的草酸二烷基酯及作为去酸剂的碳酸碱，在 30~60℃ 反应直至二氧化碳不再发生为止，经处理后，可制得化合物 I a~I d，并等量回收投入的草酸二烷基酯，供下批使用，故本法仅实耗草酸，在以恒沸精馏方式进行酯化时，其工业生产价值更为明显，可使用盐酸及含水醇。上述的恒沸剂是指苯、环己烷、环己烯。以 I b 为例，α-氨基丙酸与工业草酸、95% 乙醇及盐酸在恒沸剂苯的存在下，进行恒沸精馏同步酯化后，加入草酸二乙酯及粉状碳酸钠进行 N-乙氧草酰化，收率可达 88%。

自化合物 I 制备化合物 II，已知的具有实用价值的方法是以光气—脂肪叔胺—氯仿作环合剂系统制得，其限制性已如前述。我们发现三氯氧磷—脂肪叔胺—芳烃系统对化合物 I 不论其两个 R 取代基相同或不同均具良好的失水环合作用，转化率可达到 100%。此环合剂系统中，三氯氧磷的用量为 1.0~1.5 倍化合物 I 摩尔数；而脂肪叔胺是指三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺及 N-甲基或 N-乙基六氢吡啶，其用量是 3~4 倍三氯氧磷摩尔数；芳烃则系指苯、甲苯、各种二甲苯等，其用量为 6~12 倍化合物 I 摩尔数。环合反应可在 50—100℃ 任一温度下进行，反应时间为 5

~20小时。反应物料经水分解，分出的有机层经减压蒸馏即可高收率制得化合物Ⅱ，其两个R取代基相同或不同。以化合物Ⅰ（包括两个R不相同的化合物）；三氯氧磷：脂肪叔胺：芳烃的摩尔比为1：1~1.5：3~4；6~12、反应温度为80℃、反应时间为10小时的条件下，可以较高收率制得化合物Ⅱ。当以Ⅰb为例，在摩尔比Ⅰb：三氯氧磷；三乙胺；甲苯=1：1.3：4.5：9、反应温度为80℃、反应时间为10小时的条件下，可以90%的收率制得化合物Ⅱb。

自化合物Ⅱ制备化合物V，前者的两个R取代基可以相同或者不同，已知的方法是将化合物Ⅱ依次碱水解、酸化分离出化合物Ⅳ，干燥后热脱羧成化合物V。我们发现化合物Ⅳ在室温条件下确有分解的现象，且分解产物之一就是化合物V。我们即利用此种脱羧分解现象，不论化合物Ⅱ的两个R取代基相同或者不同，其碱水解反应液经酸化至一定PH值后，在同一反应器内建立必要的脱羧分解条件，制得化合物V。本步反应的酸化终点至关重要，酸量不足，势必存在部分化合物Ⅲ未参与脱羧；过量又会导致已形成的化合物V开环水解成N-甲酰基-α-氨基丙酸酯。上述的碱水解所用的碱是氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液；酸化所用的酸是硫酸、盐酸或磷酸水溶液；酸化终点PH值为2.1~2.7；脱羧的温度为65℃以下，碱化脱羧后的反应液至PH8~10。以Ⅱb为例，经氢氧化钠水溶液水解后得到的Ⅲb的钠盐水溶液，被硫酸水溶液酸化至PH2.5，向后升温至65℃以下脱羧，碱化脱羧后的反应液至PH8~10，再经提纯精制，以90%收率制得化合物Vb。

使用本发明方法，自 α -氨基丙酸经由化合物I b、II b制得维生素B₆中间体V b的总收率可达70%左右。

实例一：N-乙氧草酰基- α -氨基丙酸乙酯的(I b)的制备

将45克 α -氨基丙酸、82克工业草酸、60毫升31%盐酸、500毫升95%乙醇、150毫升苯分别加至三颈圆底烧瓶内加热精馏脱水酯化，自精馏塔顶部分水器中连续分出水层，苯层流入塔内，直至分不出水层为止。除去分馏塔，加入219克草酸二乙酯及35克粉状无水碳酸钠于酯化反应液中，于50℃搅拌反应至二氧化碳不再发生为止，减压蒸出易挥发之溶剂，加入适量水以溶解固体物，分出有机层，下层液用甲苯提取，合并有机层及甲苯提取液，减压蒸馏回收甲苯及草酸二乙酯，收集128~135℃/2mm之馏份得96.7克I b，收率88.1%。

化合物I c、I d均可仿此制备。

实例二：4-甲基-5-乙氧基-2-噁唑酸乙酯(II b)的制备

于三颈圆底烧瓶内，依次加入87.3克三氯氧磷、420毫升甲苯、206克三乙胺及96.7克I b，80℃搅拌反应10小时。冷却至室温后，加入350毫升水以溶解固形物，分出有机层，继用甲苯提取下层水液，水洗合并的有机层及甲苯提取液至近中性，减压蒸馏回收甲苯后，收集106~120℃/2mm的馏份，得30.1克II b，收率90.4%。上述经甲苯提取过的下层水液，用氢氧化钠碱化后回收三乙胺。

化合物 II a、II c、II d 及其两 R 基不相同的化合物均可仿此制备。

实例三：4—甲基—5—乙氧基嘧啶 (V b) 的制备

搅拌由 80.1 克 II b 及 100 毫升 4.96 N 氢氧化钠水溶液组成的混合物，待内容物由浊复清后，加入 50 毫升水，减压蒸出低沸物乙醇，冷却至 30℃ 以下，滴加约 98 毫升 5.04 N 硫酸水溶液至 PH 2.5，然后逐渐加热至 60℃，直至不再放出二氧化碳为止。用氢氧化钠水溶液调节反应液至 PH 8，水汽蒸馏，收集 95~100℃ 蒸馏液，后者的氯仿提取液经硫酸钠干燥后，回收氯仿，减压蒸馏收集 50~70℃ / 30—50 mm 之馏份，得 46 克 V b，收率 89.9%。

化合物 V a、V c、V d 及其两个 R 基不相同的化合物均可仿此制备。